

Minskar antiviral profylax recidiv av herpes simplex keratit?



Författare:

Jeanett Åsberg, ST-läkare
Ögonkliniken NU-sjukvården

Rapport 2024:21

FoUII-centrum Fyrbodal

Rapport 2024:21

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/282779>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningssätt
FoUII-centrum Fyrbodal

Handledare:

Ninni Sernert, professor
FoU-enheten NU-sjukvården

Ioannis Karikis, med. dr
FoU-enheten NU-sjukvården

Sammanfattning

Herpes simplex keratit (HSK) är en infektion orsakat av herpes simplex virus (HSV) som drabbar hornhinnan och kan orsaka irreversibel ärrbildning som i sig kan orsaka synnedsättning och brytningsfel, vilket kan påverka den drabbade patienten båda psykiskt och fysiskt. Herpes simplex virus (HSV) ligger sedan latent i nerverna och kan senare återkomma, vilket också gäller för HSK. Vid varje återfall ökar risken för nya och försämrade ärrbildningar på hornhinnan. Vid kraftig synnedsättning kan man vid utvalda tillfällen byta ut den centrala delen av hornhinnan med ett transplantat, så kallad penetrerande keratoplastik (PKP). Syftet med denna litteraturstudie är att utvärdera evidensen för användning av antiviral terapi som profylaktisk behandling för att minska risken för återfall av HSK. I studien inkluderades både artiklar som tittade på patienter som har genomgått PKP och patienter som inte blivit transplanterade. Elva studier, alla retrospektiva eller randomiserade kontrollerade studier (RCT) som verkade svara på frågeställningen inkluderades. Alla studierna visade att profylaktisk antiviral terapi minskade risken för recidiv av HSK. Dock var det stor variation mellan studierna när det gäller dosering och längd av behandling och typ av infektion.

Kort populärvetenskaplig sammanfattning

En litteraturstudie med syftet att undersöka om profylaktisk behandling med antivirala tabletter minskar risken för återfall av herpes simplex keratit (HSK). Studien är inte systematisk utförd och ska tolkas med försiktighet. Studien visar att risken för HSK minskar med profylaktisk behandling, men optimal dosering och längd av behandling kan inte fastställas.

Nyckelord

Antiviral, herpes simplex virus, keratitits, prophylaxis

Innehållsförteckning

Introduktion.....	1
Syfte.....	2
Metod	2
Resultat	2
Diskussion.....	6
Konklusion/slutsats.....	8
Referenser	10

Bilaga 1

Introduktion

HSV är ett virus bestående av dubbelsträngat DNA och är en del av *Herpesviridea*-familjen. HSV-1 framförallt, men även HSV-2 kan orsaka olika infektioner i ögat - som till exempel blefarit, konjunktivit, keratit och uveit. Globalt har ca 3,7 miljarder personer under 50 år (67%) drabbats av HSV-1 infektion och 491 millioner personer mellan 15 och 49 (13%) drabbats av HSV-2 infektion (1). Virusets sprids via direkt kontakt eller via sekret. Vid första kontakt drabbas man av en primär infektion oftast under barndomen, vilket ofta är subklinisk men vissa kan få symptom som lätt feber, obehag/sjukdomskänsla eller övre luftvägsinfektion. Man kan även drabbas av blefarit och konjunktivit vid primär infektion (2). Viruset ligger därefter latent i nerverna, men det finns även studier som tyder på att viruset även kan ligga latent i hornhinnan (3). Viruset kan senare reaktiveras, ofta i samband med olika stressfaktorer som drabbar kroppen som feber, hormonal förändring, solljus eller annat.

HSK är en infektion som drabbar hornhinnan och HSV anses vara den vanligaste infektiösa orsaken till blindhet i utvecklade länder. Incidensen av HSK är ca 1,5 miljoner personer globalt, och detta inkluderar 40 000 nya tillfällen av kraftig monokulär synnedsettning eller blindhet per år (3).

HSK kategoriseras oftast som epitelial, stromal och endotelial efter vilken del av hornhinnan infektionen primärt drabbar. Infektionen är oftast ensidig och ger symptom i form av rodnad, skav och värk, ljuskänslighet och synnedsettning/dimsyn.

Behandlingen är olika för de olika typerna av HSK. Vid epitelial keratit behandlar man med antiviral terapi antingen lokalt (oftast) men det kan också ges peroralt. Vid epitelial keratit är det kontraindicerat med lokala kortikosteroider på grund av risk för försämring av infektionen. Vid stromal och endotelial keratit däremot är lokala kortikosteroider en viktig del av behandling i tillägg till peroral antiviral terapi (2).

Sannolikheten för recidiv av okulär HSV är 10 % efter första året och 50 % efter 10 år (2). Vid varje recidiv av HSK ökar risken för nya och större ärrbildningar på hornhinnan. Därför erbjuds ibland patienterna profylaktisk behandling med systemisk antiviral terapi efter utläkt infektion. Det finns inga tydliga riktlinjer avseende vem som bör få profylaktisk behandling, vilken dos man ska behandla med eller hur länge.

HSK kan leda till irreversibel ärrbildning i hornhinnan som kan orsaka synnedsettning i varierande grad, delvis på grund av grumlig hornhinna men också på grund av astigmatism. Om detta inte går att korrigeras kan man i vissa fall göra en hornhinnetransplantation - PKP. PKP är ett kirurgiskt ingrepp där man byter ut centrala delen av hornhinnan

(genomgripande, med alla hornhinnans lager) med transplanterat från en donator.

Aciclovir ges som behandling mot olika herpesvirus, bland annat HSV-1 och HSV-2. Aciclovir hämmar viral DNA-syntes genom att hämma viral DNA polymeras. Både aciclovir och valaciclovir som är en prodrug till aciclovir används primärt i Sverige. Dessa är säkra läkemedel utan större risk för allvarliga biverkningar. Det finns andra antivirala läkemedel i samma grupp som kan användas mot HSV infektioner men som inte används regelbundet i Sverige i detta sammanhang. Ganciclovir är en kemisk modifikation av aciclovir och har bättre effekt mot andra virus men av högre toxicitet (4).

Syfte

Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka om det finns evidens för om profylaktisk antiviral behandling minskar recidiv av herpes simplex keratit.

Metod

En sökning gjordes 26e januari 2024 i Pubmed med söksträngen *["Keratitis, Herpetic"[Mesh] AND (prophylaxis OR prophylactic)]*. Resultatet avgränsades sedan till "clinical trials" och gav 41 träffar. Alla rubriker lästes igenom och ett första val gjordes utifrån detta. Efter att ha läst igenom 29 av abstrakten på de rubriker som verkade motsvara syftet med detta arbete återfanns totalt 10 artiklar som svarade på frågeställningen i denna litteraturstudie och som inkluderades i arbetet.

Via referenslistan till en artikel hittades ytterligare en artikel som svarade på frågeställningen och inkluderades.

Resultat

I en amerikansk randomiserad, icke-blindad, kontrollerad studie från 1992 undersökte man överlevnad av kornealtransplanterat samt recidiv av HSK i 22 patienter (23 ögon) som opererades med penetrerande keratoplastik (PKP) efter HSK (5). Grupp A fick postoperativ oral aciclovir 800-1000 mg fördelat på 4-5 doser dagligen med nedtrappning över 12 månader och vissa patienter fick fortsätta behandlingen upp till 15 månader. Patienterna i grupp B fick ingen postoperativ behandling med aciclovir. 13 patienter (14 ögon) inkluderades i Grupp A och 9 patienter (9 ögon) inkluderades i

Grupp B. Två patienter gick över till grupp A på grund av transplantatavstötning och reoperation gjordes. Genomsnittlig uppföljning för Grupp A var 16,5 månader och för Grupp B 20,6 månader. Ingen patient i grupp A, men 44% (4/9) i Grupp B fick recidiv av HSK i uppföljningsperioden.

I en amerikansk randomiserad kontrollerad studie från 1998 undersökte man om aciclovir minskade recidiv av okulär herpes simplex hos 703 patienter (6). Det var en multicenterstudie där man inkluderade studiedeltagare från 74 center. Man inkluderade studiedeltagare över 12 år som hade haft en episod med okulär HSV (dvs blefarit, konjunktivit, epitelial keratit, stromal keratit eller irit) i minst ett öga under de senaste 12 månaderna, men där infektionen varit inaktiv och ingen behandling givits de senaste 30 dagarna innan studiens start. Den ena gruppen fick 400 mg aciclovir (2 tabletter à 200 mg) peroralt 2 gånger dagligen i 12 månader och den andra gruppen fick placebo, 2 tabletter 2 gånger dagligen. 575 (82%) studiedeltagare fullföljde behandlingen. Inga allvarliga biverkningar noterades men 32 patienter (15 i aciclovirgruppen och 17 i placebogruppen) fick avbryta behandlingen på grund av biverkningar. Den kumulativa risken för recidiv av alla typer av okulär HSV sjukdom under 12 månader med profylaktisk behandling var 19 % i aciclovirgruppen och 32% i placebogruppen (rate ratio 0.55; 95 % konfidensintervall, 0.41 till 0.75; $P < 0.001$). I båda grupperna såg man att antal tidigare episoder med okulär HSV var starkt associerat med sannolikheten för recidiv. Aciclovir minskade risken för stromal keratit endast hos de 337 patienter som tidigare haft åtminstone en episod med stromal keratit. Hos dessa var den kumulativa risken för recidiv av stromal keratit 14 % hos aciclovirgruppen och 28 % i placebogruppen under de 12 behandlingsmånaderna (rate ratio, 0.48; 95% konfidensintervall 0.29 till 0.80; $P = 0.005$). Hos de patienter som aldrig haft stromal keratit, var den kumulativa risken för stromal keratit 4% hos aciclovir-gruppen och 3% i placebogruppen. Efter 6 månaders observationsperiod sågs inga signifikanta skillnader mellan grupperna när det gäller frekvensen av recidiv av okulär HSV.

I en retrospektiv studie från Turkiet som publicerades 1999 undersökte man om långtidsbehandling med lågdos aciclovir (400mg/d - delat på 2 doser/dag) minskade recidiv av herpesinfektioner och ökade transplantatöverlevnad (7). I studiegruppen inkluderades 19 patienter som hade genomgått PKP på grund av HSK och fick peroral aciclovir i minst ett år. I kontrollgruppen inkluderades 16 patienter som hade genomgått PKP på grund av HSK och inte fått aciclovir postoperativt. Det var tre patienter som fick recidiv (15,8%) i studiegruppen och 6 patienter (37,5%) som fick recidiv i kontrollgruppen. Två av patienterna som fick recidiv i studiegruppen fick detta efter avslutat behandling med aciclovir.

I en amerikansk retrospektiv studie som publicerades 1999 undersökte man 53 patienter (20 kvinnor och 33 män) som genomgått PKP på grund av HSK mellan 1989 och 1996 och följdes upp minst ett år efter operation (8). I grupp 1 inkluderades 24 patienter som inte fick aciclovirbehandling postoperativt. Grupp 2 inkluderade 20 patienter som fick 400 mg aciclovir två gånger dagligen i minst 12 månader. I grupp 1 fick fem patienter (21%) recidiv av HSK under första året, och inga patienter i grupp 2 fick recidiv, $P=0.03$. Under andra uppföljningsåret fick ytterligare en patient (6%) av 17 recidiv av HSK i grupp 1 jämfört med inga i grupp 2 ($P=.41$).

Det fanns även en grupp 3 som inte redovisas i resultatet då denna grupp inkluderade så få deltagare och det var stor variation av behandlingstiden med aciclovir (1-11 mnd).

En randomiserad kontrollerad studie från Kina publicerad 2002 undersökte effekten av aciclovir som behandling av HSK och profylaktisk effekt på patienter med tidigare genomgången HSK (9). Efter utläkning av aktiv infektion delades 76 patienter med epitelial HSK och 20 patienter med stromal HSK i 2 grupper. Interventionsgruppen (38 patienter med epitelial HSK och 10 patienter med stromal HSK) fick peroral aciclovir 200 mg två gånger dagligen i två veckor, därefter 100 mg tre gånger dagligen i ett år som profylaktisk behandling. I placebogruppen inkluderades 38 patienter med epitelial HSK och 10 patienter med stromal HSK. Under ett år med uppföljning fick fem patienter i interventionsgruppen och 14 patienter i placebogruppen recidiv av epitelial HSK. Detta var statistiskt signifikant ($P<0.01$). När det gällde stromal HSK fick endast en patient i interventionsgruppen och fyra patienter i placebogruppen recidiv. På grund av få patienter i denna grupp genomfördes ingen statistisk analys.

I en artikel som publicerades år 2000 gjorde man nya analyser av studien som presenterades i artikel (6) i denna studie (10). I denna artikel gör man en subgruppsanalys på epitelial och stromal keratit. Återfallsfrekvensen av epitelial keratit var lägre i aciclovirgruppen än i placebogruppen (9% (31 av 335) vs 14% (46 av 320) $P=0.03$). Den var lägre i aciclovirgruppen både hos patienter med tidigare epitelial keratit och dem som inte haft detta tidigare. Återfallsfrekvensen av stromal keratit var tydlig lägre i aciclovirgruppen jämfört med placebogruppen bland patienter med tidigare stromal keratit (14% (23 av 158) vs 28% (46 av 167) $P=0.004$). Då risken för återfall var större ju fler tidigare episoder med stromal keratit man haft sågs större nytta hos patienter med flera tidigare stromal HSK episoder (9% för patienter med en tidigare episod, 11% för de som haft två till tre tidigare episoder och 17% för fyra tidigare episoder eller fler). Detta samband sågs hos stromal keratit och inte för epitelial keratit.

I en randomiserad kontrollerad studie från Tyskland som publicerades 2003 undersökte man effekten av aciclovir som profylaktisk behandling mot recidiv av HSK, och även tillägg av mycofenolat mofetil (MMF) som

skydd mot avstöttningsreaktion av kornealtransplantat (11). Man randomiserade 30 patienter jämnt fördelat i tre grupper; grupp A fick aciclovir 200 mg fem gånger dagligen i tre veckor, grupp B fick aciclovir 200 mg fem gånger dagligen i ett år och grupp C fick aciclovir 200 mg fem gånger dagligen i kombination med MMF 1 g två gånger dagligen i ett år. I Grupp A fick tre patienter sju recidiv av HSK, varav alla fick detta efter avslutad behandling med aciclovir (två inom ett år). I Grupp B fick en patient recidiv av HSK, också denna efter avslutad behandling med aciclovir. I Grupp C fick inga patienter recidiv. Skillnaden mellan grupp A och C var statistiskt signifikant ($p < 0.05$; log-rank test). Skillnaden mellan de andra grupperna var inte statistiskt signifikant.

I en randomiserad, multicenter, placebo-kontrollerad studie från Nederländerna som publicerades 2003 undersökte man effekten av systemisk aciclovir som profylaktisk behandling mot recidiv av okulär HSV efter PKP (12). 68 patienter inkluderades i studien. 35 patienter fick aciclovir 400 mg två gånger dagligen i 6 månader och 33 patienter fick placebo. 63 patienter fullföljde 24 månaders uppföljning. Man noterade "händelser" som definierades som klinisk misstänkt avstötning, recidiv av okulär HSV eller en kombination av dessa två. Studien visade att tre patienter i aciclovirgruppen (en patient efter 6 månader) och nio patienter i placebogruppen (sex patienter efter 6 månader) fick en HSV-bekräftat händelse. Skillnaden var klinisk signifikant skillnad ($P = 0.026$).

En retrospektiv studie från USA som publicerades 2003 undersökte effekten av förlängd profylaktisk behandling med aciclovir (längre än 12 månader) för att motverka recidiv av okulär HSV (13). De inkluderade patienter med recidiverande okulär HSV (blefarokonjunktivit, epitelial keratit, stromal keratit, och irit) och fick behandling med aciclovir 400 mg två gånger dagligen i minst 12 månader. Grupp 1 (18 patienter) var kontrollgruppen; patienterna använde aciclovir i minst 12 månader och därefter avslutades behandlingen. Patienterna observerades minst 6 månader efter avslutad behandling. I grupp två (22 patienter) fick patienterna behandling med aciclovir i minst 18 månader och avslutade inte behandling under uppföljningstiden. I period ett (12 månader) då båda grupperna använde aciclovir fick 6 patienter (33%) i grupp 1 och fyra patienter (18%) i grupp 2 recidiv. Det var ej statistiskt signifikant. En patient hade epitelial keratit (grupp 2) och 9 patienter hade stromal keratit (6 i grupp 1 och tre i grupp 2). Under andra perioden (efter 12 mån), då endast grupp 2 fortfarande använde aciclovir fick 14 patienter (78%) i grupp ett och åtta patienter (36%) i grupp 2 recidiv. Detta var statistiskt signifikant ($P = 0.01$). I Grupp 1 fick 5 patienter epitelial keratit och 8 patienter stromal keratit (av totalt 18 patienter) och i grupp två fick två patienter epitelial keratit och fyra patienter stromal keratit (av 22 patienter).

I en retrospektiv studie från Nederländerna som publicerades 2009 undersökte man studiepopulationen från artikel 8 – hur effekten av aciclovir var efter fem år efter PKP (14). 47 av de 63 tidigare inkluderade studiepatienterna följdes upp i fem år. Av dessa var 24 patienter i aciclovirgruppen och 23 patienter i placebogruppen. När man analyserade hur många som fick epitelial och stromal keratit samt keratouveit (KU) i en och samma grupp såg man en lägre månatlig händelsesfrekvens i aciclovirgruppen, Vilket var en statistisk signifikant skillnad. ($P=0.037$). Det var 16 händelser (epitelial keratit, stromal keratit eller KU) i aciclovirgruppen och 28 i placebogruppen.

I en randomiserad, kontrollerad multicenterstudie från Kina som publicerades 2015 undersökte man effekten av systemisk ganciclovir (GCV) jämfört med aciclovir vid behandling av recidiverande HSK (specifikt stromal keratit och endotelit) samt den profylaktiska effekten på recidiv (15). 173 patienter inkluderades i studien men 34 patienter föll bort under studietiden. Patienterna delades in i tre grupper: Kontrollgruppen (58 patienter) fick lokal behandling med droppar GCV 0,15% gel 1x4 och 0.1% fluorometholone ögondroppar 1x3 fram till utläkning, alltså ingen peroral behandling. I aciclovirgruppen (55 patienter) fick patienter samma droppbehandling, kombinerad med peroral aciclovir 400 mg x 5 i 10 veckor, därefter 400 mg x 2 i 6 månader. Ganciclovirgruppen (60 patienter) fick samma droppbehandling kombinerad med systemisk GCV 1000 mg x3 i 8 veckor. Genomsnittlig uppföljningstid var 32.1 +/- 12.3 månader. Sex patienter i kontrollgruppen, 15 patienter i aciclovirgruppen och 13 patienter i ganciclovirgruppen föll bort under studien av olika orsaker. 26 patienter (47.3%) i kontrollgruppen, 16 (26.7%) i aciclovirgruppen och 10 (17.2%) i ganciclovirgruppen fick recidiv av HSK. Återfallsfrekvensen var lägre i ganciclovirgruppen än i kontrollgruppen, vilket var statistisk signifikant ($P=0.002$). Ingen statistisk signifikans sågs mellan ganciclovirgruppen och aciclovirgruppen. Återfallsfrekvensen var signifikant lägre i aciclovirgruppen jämfört med kontrollgruppen ($P=0.035$).

Diskussion

Syftet med denna studie var att undersöka om antiviral terapi minskar recidiv av HSK. Då det fanns få studier inkluderades även studier med patienter som hade genomgått PKP. Sammanfattningsvis, efter genomgång av de 11 artiklar som presenterades i denna studie ser man att alla visar att antiviral behandling minskar risk för recidiv av HSK jämfört med antingen ingen behandling eller placebo. I två av studierna, (5) och (8), fick inga patienter med antiviral profylaktisk behandling recidiv, men i övriga studier fick också de behandlade patienterna recidiv men dock färre

än de andra grupperna. I studie (9) använde studiedeltagarna högre dos av aciclovir än i de andra studierna, med en nedtrappning som inte framkommer i detalj i artikeln, och som verkar skilja sig mellan patienterna. Man kan tänka sig att en högre dos kan vara en anledning till att inga patienter fick recidiv. Dock ska man ha i åtanke att studien inkluderade få patienter och var inte randomiserad.

Om man jämför patienterna som genomgått PKP (6 studier) mot de som inte genomgått detta (5 studier) ser man ingen skillnad. Båda grupperna har effekt av antiviral terapi.

I 10 av 11 studier gav man aciclovir som behandling men i 1 av 11 gav man ganciclovir. I ganciclovirstudien (15) gav man även aciclovir till en av grupperna och man såg ingen statistiskt signifikant skillnad mellan aciclovirgruppen och ganciclovirgruppen. I denna studie fick ganciclovirgruppen endast behandling i åtta veckor medan aciclovirgruppen fick behandling i över sex månader. Det finns ytterligare antivirala systemiska läkemedel som bland annat valaciclovir som används i Sverige men det finns inte studier gjorda på HSK. Däremot publicerades en pilotstudie år 2007, en RCT som undersökte effekten av valaciclovir (500 mg en gång dagligen) jämfört med aciclovir (400 mg två gånger dagligen) som profylaktisk behandling mot okulär HSV i 12 månader. Studien visade likvärdig effekt och heller ingen skillnad sågs när det gällde biverkningar (16).

Dosering och behandlingslängd av aciclovir skiljer sig mellan de olika studierna, men de fyra senaste studierna jämför aciclovir 400 mg x 2 med olika behandlingslängd (6-18 månader). I vissa studier har man använt aciclovir upp mot 4-5 gånger dagligen i upp till ett år, vilket sannolikt kan påverka compliance. Det går inte att säga ut ifrån detta vilken dosering och behandlingslängd som är bäst då de inte testats mot varandra i en klinisk randomiserad kontrollerad studie. Det också hade varit intressant att se studier som undersöker effekten av profylaktisk behandling över flera år.

Något annat som ökar heterogeniteten på studiegruppen är typ av herpes simplex infektion. I vissa studier inkluderades patienter oavsett vilken typ av HSV-infektion de hade. Andra studier inkluderade endast patienter med HSK, medan vissa av dem specificerar även underkategori av HSK.

I studie (14) har man specifikt tittat på epitelial och stromal HSK och visar att risken för recidiv av stromal keratit är högre än för epitelial keratit och ju fler recidiv man har haft desto större risk för ytterligare recidiv.

En annan svaghet i denna litteraturstudie är att inkluderade artiklar både omfattar patienter som har, och som inte har genomgått transplantation. Fler studier har gjorts på patienter som genomgått PKP. Detta är en svaghet då en större del av populationen inte har transplanterats. Dock ser man ingen skillnad på effekten av antiviral behandling som profylax mellan dessa två grupper. Man hade kanske kunnat förvänta sig en högre

risk för recidiv hos de patienter som fått PKP då dom genomgått operation samt att man brukar ge kortisondroppar efter ingreppet för att minska risken för avstöttningsreaktion. Kortisondroppar kan öka risken för recidiv av olika typer av infektioner, så som herpes simplex.

Något som är intressant är att flera av studierna visar att när studiegrupperna avslutade behandlingen, var risken för recidiv av HSK likvärdiga mot placebogruppen. Dock visar studie (14) motsatsen till detta. I denna 5-åriga uppföljningsstudie ser man en lägre månatlig händelsesfrekvens hos aciclovirgruppen om man tittar på herpes-relaterade händelser (epitelial keratit, stromal keratit och keratouveit). Detta är en retrospektiv studie, med få patienter och det finns risk för bias. Även studie (12) visar skillnad mellan grupperna i uppföljningsperioden på 24 månader efter avslutat behandling på 6 månader. Behandlingsgruppen som fick aciclovir hade två recidiv under behandlingsperioden och endast ett recidiv efter 6 månader medan placebogruppen fick tre recidiv under behandlingsperioden och 6 patienter fick recidiv efter detta. Denna studie gjordes på patienter som genomgått PKP och är en randomiserad placebokontrollerad studie men inkluderade färre antal patienter än studie (10) som visade motsatsen.

Studierna som granskades i denna artikel visade få biverkningar av systemisk aciclovir, särskilt när det gäller allvarliga biverkningar. Läkemedlet är väl tolererat men det finns särskilda patientgrupper som man ska särskilt hänsyn till som till exempel gravida eller patienter med njurpåverkan.

Ut ifrån det som har kommit fram i denna studie ser man att profylaktisk behandling har effekt mot recidiv av HSK, men ingen slutsats kan göras när det gäller vilken dos eller hur länge dessa patienter bör använda antiviral terapi. Man behöver göra en individuell bedömning i varje enskilt fall, samt ha en diskussion med patienten när det gäller förväntningar. Risken för recidiv finns fortfarande även om man har profylaktisk behandling, och risken för recidiv efter avslutad behandling verkar vara densamma som hos de patienter som inte har fått profylaktisk behandling. Dock ser man att patienter med stromal keratit sannolikt har större effekt av profylaktisk behandling än patienter med epitelial keratit, särskilt om man haft flera tidigare episoder med stromal keratit.

Konklusion/slutsats

Denna icke-systematiska litteraturstudie visar att profylaktisk behandling med antiviral terapi minskar risken för recidiv av HSK. Den patientgruppen som verkar ha bäst effekt av behandlingen är patienter som haft stromal keratit och då även flera än en tidigare episod med

infektion. För att kunna dra slutsatser i dosering och behandlingslängd behövs ytterligare randomiserade kontrollerade studier där man jämför just dosering och längd av behandling. Man ska ha i åtanke att denne studie inte är en systematisk översikt vilket medför risk för systematiska fel.

Referenser

1. WHO. Herpes Simplex virus. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus> [åtkomst 2024-04-18].
2. Salmon JF. Kanski`s Clinical Ophthalmology. A systematic approach. 9:e upplagan: Elsevier; 2020.
3. Farooq AV, Shukla D. Herpes simplex epithelial and stromal keratitis: an epidemiologic update. *Surv Ophthalmol.* 2012 Sep;57(5):448-62.
4. Penman ID, Ralston SH, Strachan MWJ, et al. Davidson`s Principles and Practice of Medicine. 24e upplagan. Elsevier; 2022.
5. Foster SC, Barney NP. Systemic acyclovir and penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. *Documenta Ophthalmologica* 1992; 80(4):363-9.
6. Herpetic Eye Disease Study Group. Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. *N Engl J Med* 1998 Jul 30;339(5):300-6.
7. Akova YA, Onat M, Duman S. Efficacy of low-dose and long-term oral acyclovir therapy after penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 1999 Mar;7(1):51-60.
8. Tambasco FP, Cohen EJ, Nguyen LH et al. Oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. *Arch Ophthalmol.* 1999 Apr;117(4):445-9.
9. Wu X, Chen X. Acyclovir for the treatment and prevention of recurrent infectious herpes simplex keratitis. *Chin Med J (Engl).* 2002 Oct;115(10):1569-72.
10. Herpetic Eye Disease Study Group. Oral acyclovir for herpes simplex virus eye disease: effect on prevention of epithelial keratitis and stromal keratitis. *Arch Ophthalmol.* 2000 Aug;118(8):1030-6.
11. Mayer K, Reinhard T, Reis A et al. Synergistic antiherpetic effect of acyclovir and mycophenolate mofetil following keratoplasty in patients with herpetic eye disease: first results of a randomised pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2003 Dec;241(12):1051-4.
12. van Rooij J, Rijnveld WJ, Remeijer L et al. Effect of oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpetic keratitis: a placebo-controlled multicenter trial. *Ophthalmology.* 2003 Oct;110(10):1916-9.
13. Uchoa UB, Rezende RA, Carrasco MA et al. Long-term acyclovir use to prevent recurrent ocular herpes simplex virus infection. *Arch Ophthalmol.* 2003 Dec;121(12):1702-4.
14. Jansen AF, Rijnveld WJ, Remeijer et al. Five-year follow-up on the effect of oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpetic keratitis. *Cornea.* 2009 Sep;28(8):843-5.

15. Wang X, Wang L, Wu N et al. Clinical efficacy of oral ganciclovir for prophylaxis and treatment of recurrent herpes simplex keratitis. *Cin Med J (Engl)*. 2015 Jan 5;128(1):46-50.
16. Miserocchi E, Modorati G, Galli L et al. Efficacy of valacyclovir vs acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease: a pilot study. *Am J Ophthalmol*. 2007 Oct;144(4):547-51.

Tabell 1. Översikt.

Studie	år	Land	Patienter	PKP?	Typ av studie	extra	Dos	Resultat	Anteckningar
1	1992	USA	23	PKP	RCT		800-1000 mg fördelat på 4-5 doser med nedtrappning under 12-15 månader	Recidiv: ACV: ingen, kontroll: 44%	
2	1998	USA	703	nej	RCT	OBS okulär HSV	400 mg x 2 i 12 månader	Okulär HSV: 19 % i ACV, 32% i placebogrupper	Antal tidigare episoder med okulär HSV ökade risken. Ingen skillnad mellan grupperna efter avslutad behandling.
3	1999	Turkiet	25	PKP	Retrospektiv		200 mg x 2 i 1 år	Recidiv: 15.8% (3 patienter) i ACV och 37.5% i placebo	2 av 3 recidiv i studiegruppen hände efter avslutad behandling

4	1999	USA	44	PKP	Retrospektiv		400 mg x 2 i 12 månader	Recidiv: år 1 inga i ACV-gruppen, 21% i placebogruppern. År 2: 0 i ACV-gruppen, 6% i placebogruppern (ej signifikant)	
5	2002	Kina	96	Nej	RCT		200 mg x 2 i 2 v, 100 mg x 3 i 1 år	Recidiv av epitelial: 5 patienter i ACV-gruppen och 14 i placebogruppern. Stromal: 1 i ACV-gruppen, 4 i placebogruppern	
6	2000	USA	703	Nej	RCT	Ny analys av studie 2	400 mg x 2 i 12 månader	Recidiv: Epitelial: 9% ACV-gruppen, 14% placebogruppern. Stromal: 14% i ACV-gruppen, 28% i placebogruppern	Ju flera tidigare episoder med stromal keratit – ju större risk för recidiv och större nytta av profylax
7	2003	Tyskland	30	PKP	RCT	MMF som tillägg grupp C	200 mg x 5 i 1 år (grupp B och C)	Grupp A: 3 av 10, B: 1 av 10, C: ingen av 10	Alle som fick recidiv fick detta efter avslutad behandling med ACV

8	2003	Nederländerna	68 eyes	PKP	RCT		400 mg x 2 i 6 månader	ACV: 3 av 35 (8.6%), placebo: 9 av 33 (27.3%)	Recidiv både under behandling och efter, men flera efter 6 månader
9	2003	USA	40	Nej	retrospektiv	Long-term	400 mg x 2 Grupp 1: 12 månader Grupp 2: minst 18 månader	12 månader; båda fick behandling: grupp 1 33% recidiv, grupp 2 18% recidiv. Efter 12 mån: 78% recidiv i grupp 1 (avslutad behandling) och 36% recidiv i grupp 2	Hög recidivrisk
10	2009	Nederländerna	47	PKP	Uppföljande	Long-term	400mg x 2 (6 månader)	Recidiv: 16 händelser i ACV-gruppen och 28 i placebogruppern	Undersökte recidiv efter avslutat behandling. Man pratar inte om antal patienter men händelser
11	2015	Kina	173	Nej	RCT	GCV och ACV	ACV: 400 mg x5 i 10 v, 400 mg x 2 i 6 mnd. GCV: 1000 mg x 3 i 8 veckor. Placebo	Recidiv: placebogruppern 47.3%, ACV-gruppen 26.7%, GCV-gruppen 17.2%	Recidiv både under behandling och efter

RCT=randomiserat kontrollerat studie, ACV=aciclovir, GCV=ganciclovir



FoUII-centrum Fyrbodal
Vänerparken 15
462 35 Vänersborg

Hemsida: www.vgregion.se/fou-fyrbodal